

НЕБИВОЛОЛ (НЕБИЛЕТ) В КОМБИНАЦИИ С ИЗОСОРБИД-5- МОНОНИТРАТОМ ВЫСОКО ЭФФЕКТИВЕН В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ

Пристром А.М., Самоходкина С.В., Мрочек А.Г.

*Белорусская медицинская академия последипломного образования, 1-я
городская клиническая больница, г. Минск*

Основу терапии стенокардии напряжения составляют антитромботические препараты, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и гиполипидемическая терапия. В качестве препаратов второго ряда могут использоваться блокаторы кальциевых каналов и/или пролонгированные нитровазодилататоры.

Нитраты длительного действия, по рекомендациям Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца по лечению больных с хронической стабильной стенокардией (2002), в качестве средства первого выбора для уменьшения симптомов могут использоваться в случаях, когда β -адреноблокаторы противопоказаны, а также в сочетании с β -адреноблокаторами, если монотерапия последними недостаточно эффективна или первоначальное применение последних сопровождается неприемлемыми побочными эффектами. Альтернативой нитратам может быть назначение блокатора кальциевых каналов (кроме коротко действующих производных дигидропиридина). Кроме того, применение нитратов в клинической практике связано с проблемой развития толерантности.

Группа применяемых β -адреноблокаторов достаточно представительна. Однако такие неблагоприятные эффекты β -адреноблокаторов, как повышение системного сосудистого сопротивления и нарушение липидного обмена, привели к созданию препаратов с новыми свойствами. Были получены карведилол - неселективный β -адреноблокатор, сосудорасширяющий эффект которого обусловлен α_1 -блокирующим действием и небиволол (небилет, фирма "Берлин-Хеми", Германия).

Небиволол обладает двойным механизмом действия [4, 7]: высокоселективный β_1 -блокатор и оказывает модулирующее действие в отношении высвобождения оксида азота (NO) эндотелием сосудов с последующей вазодилатацией.

В экспериментах было показано, что небиволол индуцирует эндотелийзависимую релаксацию коронарных артерий [3], что также связывают с действием NO. При назначении небиволола у здоровых лиц продемонстрировано снижение сосудистой резистентности (артериальных и венозных сосудов), что не было связано с β -блокирующим эффектом

препарата. Это доказывалось снижением кровотока [2] после введения этим лицам ингибиторов NO (L-NMMA). В то же время вазодилатация, вызванная введением нитропруссиды, не ингибировалась с помощью L-NMMA.

Антиангинальные и антиишемические эффекты Небиволола представлены в ряде работ [1, 5, 6], в которых отчетливо показаны уменьшение количества эпизодов ишемии, увеличение времени до начала приступа при проведении нагрузочной пробы, а также времени до появления депрессии сегмента ST. Эффективность небиволола связывают с высокой β_1 -селективной активностью, что обуславливает снижение потребления кислорода миокардом, а также ЧСС и АД (особенно систолического).

С этой точки зрения интересным представляется применение одновременно β -адреноблокатора – небиволола – и нитратов длительного действия. Целью работы являлось сравнение эффективности комбинаций изосорбид-5-мононитрата с небивололом (небилетом) и изосорбид-5-мононитрата с атенололом.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 50 пациентов в 2-х группах. 1-ю группу составили 25 больных (11 мужчин и 14 женщин), получавших изосорбид-5-мононитрат и небиволол, 2-ю группу – 25 больных (8 мужчин и 17 женщин), получавших изосорбид-5-мононитрат и атенолол. Средний возраст в группах достоверно не различался: $69,7 \pm 1,87$ года и $69,1 \pm 2,26$ года соответственно ($p > 0,05$). Все пациенты имели стенокардию напряжения II-III функционального класса и артериальную гипертензию II-III степени. 11 пациентов 1-й группы и 17 – 2-й группы перенесли инфаркт миокарда. Сахарный диабет был у 6 пациентов 1-й группы и у 5 – 2-й группы.

Пациенты 1-й группы получали Моночинкве-ретард (изосорбид-5-мононитрат 50 мг) и Небилет (небиволол) 5 мг фирмы «BERLIN-CHEMIE AG» (Германия) утром в течение 1 месяца. Пациентам 2-й группы был назначен Моночинкве-ретард (изосорбид-5-мононитрат 50 мг) и атенолол в среднем 43,8 мг в сутки утром в течение 1 месяца.

Трижды, до лечения, через 1 неделю и через 1 месяц, больным проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ а также тредмил-тест. Суточное мониторирование ЭКГ, проводимое на холтеровской системе Hewlett Packard, оценивало нарушения ритма сердца и эпизоды ишемии. Тредмил-тест выполнялся с использованием протокола Bruce.

Статистический анализ проведен с использованием программы Microsoft Excel. Достоверность различия средних определялась по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

По результатам суточного мониторирования ЭКГ в 1-й группе показана высокая антиангинальная эффективность комбинированного применения ретардной формы мононитрата и небиволола как через 1 неделю лечения, так и через 1 месяц (табл.1). При этом частота сердечных сокращений практически не изменилась ($p < 0,05$).

Таблица 1. Данные суточного мониторирования ЭКГ в 1-й группе.

	До лечения	Через 1 неделю	Через 1 месяц
ЧСС, уд/мин	65,0±0,81	64,9±0,77	63,8±0,61
Суточное количество эпизодов ишемии	2,3±0,18	0,71±0,15*	0,79±0,12*

* - $p < 0,05$.

Тредмил-тест также продемонстрировал повышение толерантности к физической нагрузке как через 1 неделю, так и через 1 месяц лечения (табл.2).

Таблица 2. Данные тредмил-теста в 1-й группе.

	До лечения	Через 1 неделю	Через 1 месяц
Время нагрузки, мин	3,25±0,17	4,63±0,22*	4,33±0,18*
Выполненная работа, Вт	41,67±4,68	70,83±7,92*	64,58±6,88*
Прирост потребления кислорода, МЕТ	3,25±0,18	4,79±0,18*	4,48±0,28*
Время восстановления, мин	2,88±0,13	2,33±0,1*	2,46±0,1*

* - $p < 0,05$.

А вот во 2-й группе получились несколько иные данные (табл.3). Применение атенолола естественно привело к достоверному снижению ЧСС ($p < 0,05$) и антиангинальному эффекту, что отмечено снижением суточного количества эпизодов ишемии.

Таблица 3. Данные суточного мониторирования ЭКГ во 2-й группе.

	До лечения	Через 1 неделю	Через 1 месяц
ЧСС, уд/мин	65,75±0,84	59,58±0,54*	58,54±0,55*
Суточное количество эпизодов ишемии	2,38±0,18	1,17±0,18*	1,25±0,14*

* - $p < 0,05$.

Однако, если сравнить суточное количество эпизодов ишемии между двумя группами, то обращает внимание тот факт, что в 1-й группе наблюдалось более выраженное снижение ишемических эпизодов по

сравнению со 2-й группой. Причем через месяц эти различия были статистически достоверны ($p < 0,05$). Возможное объяснение сложившейся ситуации, по нашему мнению, кроется в механизме действия небиволола, связанном с NO-модулирующим действием.

Подобные тенденции имели место во 2-й группе и при проведении тредмил-теста (табл.4). Через 1 месяц применения изосорбид-5-мононитрата и атенолола антиангинальная эффективность препаратов оказалась ниже, чем в начале терапии. Причем и выполненная работа и прирост потребления кислорода через 1 месяц лечения оказались достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в 1-й группе.

Таблица 4. Данные тредмил-теста в 1-й группе.

	До лечения	Через 1 неделю	Через 1 месяц
Время нагрузки, мин	3,46±0,17	4,58±0,17*	4,17±0,16*
Выполненная работа, Вт	36,46±4,25	56,25±6,07	47,92±4,74
Прирост потребления кислорода, МЕТ	3,18±0,17	4,2±0,27*	3,65±0,2
Время восстановления, мин	2,83±0,13	2,54±0,1	2,83±0,08

* - $p < 0,05$.

Применение длительно действующих нитратов сопряжено с развитием толерантности. Одним из механизмов преодоления толерантности к нитратам является одновременное назначение β-адреноблокаторов. Однако, как было показано в работе, антиангинальная эффективность изосорбид-5-мононитрата и атенолола через 1 месяц лечения оказалась ниже, чем в начале лечения. Возможное объяснение этого факта лежит в развитии толерантности к нитратам. В группе, где применялся небиволол, через 1 месяц лечения эффективность терапии была достоверно не различима по сравнению с начальными результатами. Т.е., NO-модулирующее действие небиволола позволило сохранить вазодилатирующие эффекты лечения, несмотря на длительное применение пролонгированных нитратов.

Таким образом, лечение стенокардии напряжения позволяет длительно применять β-адреноблокатор (небиволол) и изосорбид-5-мононитрат, не опасаясь возможного снижения антиангинального эффекта при развитии толерантности к нитратам.

Выводы

1. Сочетание небиволола (небилета) – β-адреноблокатора третьего поколения и изосорбид-5-мононитрата (моночинкве) является высокоэффективной комбинацией в лечении стенокардии напряжения.

2. При длительном лечении стенокардии напряжения небиволол (небилет) оказывается наиболее предпочтительным по сравнению с атенололом, когда в комбинированной терапии применяются пролонгированные нитраты.
3. Сочетанное назначение небиволола (небилета) и изосорбид-5-мононитрата является одним из способов предотвращения развития толерантности к последним.

Литература

1. Cherchi A. et al. Antianginal and antiischemic activity of Nebivolol in stable angina of effort. Drug Invest 1991;3:Suppl 1:86-98.
2. Cockcroft J.R., Chowenczyk P.H., Brett S.E. et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for L-arginine/ NO-dependent mechanism. J Pharmacol Exp Therapeutics 1995; 274:1067-1071.
3. Gao Y. et al. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. J Cardiovasc Pharmacol 1991;17:964-969.
4. Janssens W. et al. Pharmacology of Nebivolol: a review of existing data up to August 1994. J Clinical Research Report on R67555. December 1994.
5. Ruf G. et al. Determination of the antiischemic activity of Nebivolol in comparison with atenolol. Int J Cardiol 1994;43:279-285.
6. Ulvenstam G. A single blind dose-ranging study of Nebivolol in patients with angina pectoris. Drug Invest 1991;3:Suppl 1:199-200.
7. Van Nueten L., Walgraeve H. Pharmacodynamic effect of Nebivolol. J Clinical Research Report on R67555. January 1995.

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У КУРЯЩИХ СТУДЕНТОВ

Пронько Т.П., Соколов К.Н.

Государственный медицинский университет, г.Гродно

Smoking is one of the risk factors of arterial hypertension and ischemic heart disease. Endothelial dysfunction is an early event in atherogenesis. The aim of our study was to assess endothelial function in healthy young persons.

Methods. We studied 21 healthy students in the age of 20-21 years. One group included 11 control subjects who had never smoked. Another group included 10 active smokers. The forearm blood flow (FBF) was measured using strain-gauge plethysmography during reactive hyperemia to test endothelium-dependent vasodilatation and after sublingual nitroglycerin administration to test endothelium-independent vasodilatation. The criterion for endothelial